

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MAILLIER, Léon, Lucien, Maurice

né le 25 Février 1902, à Réchicourt-le-Château (Moselle)

23 JUIN 1943

Présentée et soutenue publiquement le 10 Juin 1943

TRAITEMENT DU RHUMATISME CHRONIQUE
par les CORPS SOUFRÉS

Avantages de l'emploi des thiophènes et en particulier
du MÉTHYL PROPYL THIOPHÈNE
SULFONATE DE SOUDE

Président : M. LOEPER, Professeur.

PARIS
CHARLES EBENER, EDITEUR
13, Rue de Malte

1943

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MAILLIER, Léon, Lucien, Maurice

né le 25 Février 1902, à Réchicourt-le-Château (Moselle)

Présentée et soutenue publiquement le 10 Juin 1943

TRAITEMENT DU RHUMATISME CHRONIQUE
par les CORPS SOUFRÉS

Avantages de l'emploi des thiophènes et en particulier
du MÉTHYL PROPYL THIOPHÈNE
SULFONATE DE SOUDE

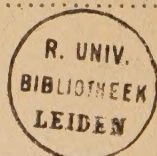
Président : M. LOEPER , Professeur.

PARIS
CHARLES EBENER, EDITEUR
43, Rue de Malte

1943

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
	PETIT.
Pathologie chirurgicale	DUTAILLIS-
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-
	RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
	LAIGNEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	QUENU.
	BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	C. VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINEPathologie chirurgicale.
BARIETYPathologie médicale.
BERNARD Et. ...Pathologie médicale.
BESANÇON JustinHydrologie.
BONNETBactériologie.
BOULINPathologie médicale.
BROUETPathologie médicale.
BULLIARDHistologie.
CACHERAPathologie médicale.
CORDIERAnatomie.
COSTEPathologie médicale.
COUVELAIRE R.Urologie.
DELARUEAnatomie pathologique.
DELAYPathologie médicale.
DEGREZ H.Physique.
DESOILLEMédecine légale.
DIGONNETObstétrique.
DOGNONPhysique.
FEVREPathologie chirurgicale.
FUNCK-
BRENTANO ..Pathologie chirurgicale.
GALLIARDParasitologie.
GARCINPathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-
VILLARSAnatomie pathologique.
DE GENNESPathologie médicale.
GIROUD Histologie.

MM.

HAGUENAU .Pathologie médicale.
JOANNON ... Hygiène.
LACOMME .. Obstétrique.
LANTUEJOUL Obstétrique..
LAVIER Parasitologie.
LELONG Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LENEGRE .. Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY Pharmacologie.
MARCHAL ... Pathologie médicale.
MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ..Pathologie médicale.
MOUQUINPathologie médicale.
PATEL Pathologie chirurgicale.
RENARD Ophtalmologie.
RICHETPhysiologie.
SICARD Pathologie chirurgicale.
SOULIE Pathologie médicale.
SUREAU Obstétrique.
TURPIN Pathologie médicale.
WILMOTH ...Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVEPathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT.Physiologie.
GUENIOTObstétrique.
HEITZ-BOYER .Pathologie chirurgicale.
HUGUENINAnatomie Pathologique.

MM.

LE LORIER .. Obstétrique.
NEVEU-
LEMAIRE . Parasitologie.
PIEDELIEVRE Médecine légale.
VAUDESCAL .Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.
BRULE	
CHABROL	
CHEVALLIER	
LAROCHE Guy	
MOREAU	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale.
GATELLIER ..	
de GAUDART	
d'ALLAINES	
MOULONGUET	
MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MES SŒURS

A MES PARENTS ET AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-ANTOINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui nous a fait le grand honneur
de bien vouloir accepter la prési-
dence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JUSTIN BESANÇON
MÉDECIN DE L'HÔPITAL BROUSSAIS

Qui a bien voulu nous accueillir
à sa Consultation de Rhumatologie
de l'Hôpital Broussais.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RUBENS-DUVAL
ASSISTANT DE LA CONSULTATION DE RHUMATOLOGIE
DE L'HÔPITAL BROUSSAIS

Qui a bien voulu nous aider de ses conseils
pour les observations et les traitements relatés
dans cette thèse.

A MES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE STRASBOURG

A MES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR PERGOLA
ANCIEN ASSISTANT A L'HOPITAL BEAUJON (CLICHY)
ANCIEN CHEF DE CLINIQUE
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Pour l'excellente documentation
clinique qu'il a bien voulu mettre
à notre disposition.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. LOGEAI

Qui avec ses encouragements, a bien voulu
fournir généreusement le produit nécessaire à
notre expérience thérapeutique.

TRAITEMENT DU RHUMATISME CHRONIQUE PAR LES CORPS SOUFRÉS

Avantages de l'emploi des thiophènes, et en particulier du Méthyl Propyl Thiophène Sulfonate de Soude

DEFINITION DU RHUMATISME CHRONIQUE

La variété des procédés thérapeutiques employés pour les rhumatismes chroniques est fonction de l'extrême polymorphisme de cette maladie.

Il est, en effet, très difficile de définir le rhumatisme chronique. Plus qu'un syndrome, c'est un groupement de maladies très diverses dont le caractère commun est de frapper, soit les articulations, soit les plans périarticulaires, soit les parties molles des membres en y déterminant des lésions à développement lent.

Si la partie, de beaucoup la plus importante du rhumatisme, est constituée par les lésions articulaires, il faut cependant mentionner les rhumatismes dits névralgiques, les rhumatismes musculaires et les atteintes superficielles des parties molles ou cellulites.

BREF APERÇU HISTORIQUE DE LA MALADIE ET DE SA CLASSIFICATION

Nous rappellerons brièvement l'histoire de cette maladie :

HIPPOCRATE distinguait déjà des douleurs articulaires avec tendance à la chronicité et suivies de déformations, les arthrites simples ou purulentes survenant au décours de certaines fièvres, c'est-à-dire le *rhumatisme articulaire aigu*; ce n'est que peu à peu qu'on individualisa les différentes formes du rhumatisme.

HUNTER, en 1757, décrivit l'arthrite sèche; HEBERDEN, en 1804, les nodosités qui portent son nom; CRUVEILHIER, en 1829, le rhuma-

tisme articulaire chronique; VIRCHOW, en 1850, l'arthrite déformante; CHARCOT, en 1853, isola les variétés particulières du rhumatisme chronique.

Nous n'insisterons guère sur la classification des différentes sortes de rhumatisme construites sur de nouvelles bases étiologiques ou anatomopathologiques, ayant surtout en vue le groupement des affections rhumatismales susceptibles de bénéficier du traitement soufré.

LANDRE-BEAUVAIS, dans une thèse classique, s'est efforcé de distinguer le rhumatisme chronique de la goutte avec laquelle il avait été confondu par SYDENHAM.

Au siècle dernier les études anatomiques de LOBSTEIN, celles d'ADAMS, de CHARCOT, ont identifié les lésions en apparence toujours les mêmes (altération velvétique des cartilages, etc...) qui ont été considérées pendant longtemps comme le substratum uniforme de tous les types de rhumatisme chronique des articulations.

Cependant, dans les pays de langue allemande et anglaise on a surtout, depuis la fin du siècle dernier, été frappé par une opposition fondamentale entre certains rhumatismes chroniques d'allure inflammatoire et probablement infectieuse, et d'autres évoluant d'une manière froide et où les facteurs dyscrasiques et mécaniques seraient au premier plan. C'est la distinction entre le « rhumatoïd-arthritis » et « l'ostéo-arthritis », selon la terminologie anglo-américaine.

Plus récemment a prévalu en France une conception beaucoup moins arrêtée. La plupart des auteurs auraient été frappés par l'existence d'un terrain rhumatismal retrouvé à la base de beaucoup de rhumatismes chroniques quelles que soient leurs apparences cliniques et évolutives et dans lesquelles on envisage plutôt l'intervention simultanée en proportions diverses de facteurs multiples, infectieux, toxiques, endocriniens, mécaniques, etc...

Ainsi la classification récente de TEISSIER et ROCQUE, où se trouvent rangés dans un même groupe les rhumatismes déformants généralisés et les arthrites sèches; celle de RATHERY, qui différencie les formes symptomatologiques et les formes étiologiques, ces dernières cliniquement secondaires; celle de BESANÇON et Mathieu-Pierre WEIL, qui se rallient à la théorie neurotrophique de la polyarthrite chronique symétrique et qui insiste surtout sur les modalités réactionnelles propres à chaque jointure.

Enfin, nous rappellerons la classification récente de J. FORESTIER et LACAPÈRE, distinguant deux grandes formes de rhumatisme « des articulations », les arthrites inflammatoires, plus simplement les arthrites et les ostéo-arthropathies dystrophiques ou plus simplement les arthroses.

Les *arthrites* sont définies par de nombreux caractères d'ordre étiologique, clinique, biologique, radiologique et anatomique, dont la note commune est le rappel de l'origine infectieuse de cette maladie. En effet, l'influence directe d'une maladie infectieuse : tuberculose, syphilis, gonococcie, rhumatisme articulaire aigu, infections streptococciques ou autres, sur leur apparition est parfois évidente; mais elles peuvent aussi dépendre d'infections focales parmi lesquelles celles du tractus digestif et, en particulier, de la cavité bucco-pharyngée sont au premier plan. L'on sait que l'absence de ces notions étiologiques n'est pas un argument à opposer au diagnostic d'arthrite et, d'autre part, que l'existence d'une cause infectieuse ou d'un facteur exogène de sensibilisation articulaire n'exclue pas le rôle du terrain.

Les *arthroses* ou ostéo-arthropathies dystrophiques se présentent avec des caractères très particuliers qui les distinguent nettement du groupe précédent. Etiologiquement ce sont, en principe, les maladies par usure articulaire qui surviennent avant tout dans la deuxième moitié de la vie et ont leur maximum de fréquence dans la vieillesse. Elles sont liées à toutes les causes de sénescence : ce qui ne veut pas dire qu'elles supposent forcément la sénescence générale de l'organisme, certains facteurs topographiques pouvant précipiter les altérations d'une articulation donnée et la mettre en état de moindre résistance. Au point de vue général, peuvent intervenir des facteurs permanents : artériosclérose, ostéoporose sénile, mais aussi des causes d'affaiblissement momentané de l'organisme : maladies générales, infectieuses ou autres, fatigue, surmenage, nutrition ou hygiène défectueuse. Parmi les facteurs de la sénescence, les glandes endocrines jouent un rôle important : d'où la participation fréquemment remarquée des troubles endocriniens à la genèse des arthroses. A côté d'eux interviennent sans doute d'autres troubles dyscrasiques, métaboliques, qui retentissent sur la vitalité et la solidité des parties constitutives de l'articulation.

TYPES CLINIQUES

Du point de vue purement clinique, laissant de côté les classifications partant de l'étiologie ou de la pathologie de la maladie rhumatismale chronique, nous définirons trois types cliniques :

I° — Les Algies. — Syndrôme douloureux traduisant l'atteinte du nerf le long d'un grand tronc nerveux (trunculite), ou altération des plexus, qui lui donnent naissance au niveau du trou de conjugaison (funiculite), ou atteinte d'un groupe musculaire, ou des altérations du tissu cellulaire.

II° — Les arthropathies dégénératives. — Evoluant sans bruit, survenant le plus souvent dans la deuxième moitié de la vie : arthrite sèche des genoux, arthrite chronique de la hanche, rhumatismes astéophytiques du rachis. A ce propos, on peut admettre que M. P. WEIL, que ces rhumatismes sont liés à des troubles nutritifs des tissus ostéocartilagineux en rapport, sans doute, avec des lésions vasculaires.

III° — Les arthrites vraies. — Dans lesquelles le rhumatisme présente alors la forme arthrite au sens strict du mot; il s'agit de poussées fluxionnaires survenant sur un fond d'évolution apyrétique, envahissant les tissus synoviaux et péricapsulaires, pour ne léser que longtemps après la capsule articulaire, les ligaments et les cartilages, du moins cliniquement.

TROUBLES DU METABOLISME DU SOUFRE DANS LA MALADIE RHUMATISMALE

Parmi les troubles causés par ces différents types cliniques, il en est qui présentent une importance toute particulière, ce sont les troubles du métabolisme du soufre. Les études très approfondies dont il a fait l'objet pendant ces dernières années, ainsi que les travaux modernes sur les lésions et les troubles humoraux dans le rhumatisme chronique ont permis à la chimiothérapie de cette maladie de faire de grands progrès.

C'est ainsi que de l'étude de l'anatomie pathologique du rhumatisme se dégagent des faits très généraux et essentiels.

La synoviale est altérée : épaissie et sclérosée; ces lésions entraînent des modifications articulaires qui retentissent sur la nutrition de l'articulation toute entière. En effet, le cartilage est dépourvu de vaisseaux et se nourrit par imbibition du liquide articulaire, résultat d'une transsudation du plasma sanguin à travers la synoviale.

Le liquide articulaire renferme à l'état normal, mais à une concentration plus faible, les éléments du plasma : glucose, calcium, et en outre du mucus qui lui donne son aspect filant. Le soufre surtout oxydé s'y trouve en faible proportion : 0,05 % ; il n'y a pas de glutathion. A l'état pathologique, on trouve une diminution de sucre, un accroissement du calcium; quant au soufre, sa concentration peut atteindre 0,10 ou 0,15 au lieu de 0,05 %.

Les lésions du cartilage apparaissent beaucoup plus essentielles; il est touché de très bonne heure et très profondément. AXHAUSEN et POMMER y ont insisté, il y a quelques années, et après leurs travaux on peut dire que le rhumatisme se comporte avant tout comme une chondrite progressive plus ou moins généralisée.

A l'état normal, le cartilage a des propriétés qui en font un tissu très particulier : son aspect bleuté translucide, sa consistance homogène et élastique, sa surface unie et régulière.

Dans le rhumatisme, le cartilage devient granuleux, velvétique, friable; il se forme de véritables corps étrangers articulaires. On a montré que ces lésions si profondes du cartilage ont comme point de départ la prolifération des cellules de ce tissu.

L'activité cellulaire qui caractérise histologiquement le rhumatisme ne va pas sans troubler profondément l'équilibre chimique du tissu de soutien qui englobe les cellules et représente une masse bien supérieure. Les modifications macroscopiques du cartilage témoignent

de ce bouleversement; un indice chimique apporte quelques précisions.

Comme nous l'apprennent LOEPER et BORY dans « Le soufre en biologie et en thérapeutique », l'acide chondroïtine sulfurique est le principal constituant de la chondrine des cartilages. Celle-ci n'est qu'un mélange de gélatine et d'une combinaison alcaline de cet acide, et celui-ci associe les acides sulfurique et acétique à la glycosamine et à l'acide glycuronique.

L'unique caractère fondamental du cartilage lui vient de cet acide chondroïtine sulfurique uni à la matière collagène, la même que celle du tissu conjonctif et des os.

MOERNER a démontré que l'acide chondroïtine sulfurique est normalement présent dans les urines.

La connaissance de cet acide de constitution du cartilage où l'acide minéral a perdu ses réactions habituelles en contractant des liaisons nouvelles, montre l'importance du soufre dans la croissance normale du squelette et dans le bon fonctionnement, non seulement des surfaces articulaires, mais encore de la synovie, dont la mucine présente une teneur en soufre supérieure à celle des autres mucines et des ligaments ou tendons qui renfermeraient de l'acide chondroïtine sulfurique dans leur substance.

CAWADIAS a constaté dans le rhumatisme chronique déformant une forte augmentation de l'élimination urinaire du soufre total sans augmentation des éthers sulfates, ce qui l'autorise à écarter la destruction du cartilage comme cause de cette élimination soufrée, et à considérer le rhumatisme chronique comme un trouble de la nutrition générale soufrée.

Cependant le cartilage emmagasine et utilise une partie importante de soufre dont le rôle apparaît aussi évident dans la croissance.

Nous rapporterons les conclusions des travaux de LOEPER, LESURE et J. TONNET sur le métabolisme du soufre :

L'étude du soufre dans le cartilage normal et pathologique a montré que le soufre ne se trouve pas seulement à l'état d'acide chondroïtine sulfurique, mais à l'état de soufre neutre. La proportion pour 1.000 parties de substance fraîche atteint : 0,182 du soufre neutre pour 0,22 de soufre total dans le cartilage de revêtement, 0,183 pour 0,20 dans le cartilage méniscal du bœuf et du cheval adultes.

Cette proportion très élevée à l'état normal diminue de près de un tiers dans le cartilage de l'animal âgé. Elle s'abaisse encore de un tiers dans le cartilage du rhumatisme déformant recueilli dans une résection articulaire. La diminution tient sans doute à la disparition de la chondrine au profit de l'albuminoïde qui, elle, n'est pas ou fort peu soufrée.

Les conclusions tirées de cet ouvrage sont :

a) que le soufre total du sérum est accru dans six cas sur huit, et que le soufre oxydé est, dans la moitié des cas, normal et, dans la moitié, inférieur à la normale.

b) que le glutathion du sang est six fois sur huit nettement inférieur à la normale.

c) que le rapport soufre total sur glutathion est dans tous les cas, bien inférieur au rapport normal de huit environ.

Les Anglais SALT et NELIGAN ont apporté une très intéressante documentation sur la teneur en soufre des ongles à l'état normal et, dans certains cas, de rhumatismes chroniques. Ils ont repris et complété les travaux américains de SULLIVAN et HESSE qui, les premiers, avaient dosé la cystine dans les ongles.

SULLIVAN et HESSE avaient constaté que les ongles des rhumatisants chroniques renfermaient moins de cystine que ceux des sujets sains. Ils avaient vu d'autre part, qu'au cours d'un traitement par le soufre, la cystine remonte à un taux normal, et cela parallèlement à l'amélioration du syndrome clinique. Les auteurs anglais sont arrivés aux mêmes conclusions. 75 % des malades avaient une quantité de cystine inférieure au chiffre normal, et 62 %, une quantité inférieure au chiffre normal le plus bas.

On ne peut donc nier que le métabolisme du soufre soit troublé chez les rhumatisants. Les variations témoignent surtout d'une insuffisance de glutathion.

Néanmoins l'appétence de l'organisme du rhumatisant pour le soufre est considérable. Si l'on injecte à un rhumatisant 2 grammes d'hyposulfite de soude, l'élimination diffère sensiblement de celle qu'on obtient chez un sujet sain.

L'élimination soufrée totale chez le sujet normal représente la presque totalité de l'hyposulfite injecté; chez les rhumatisants, elle est presque nulle ou représente seulement un tiers de l'hyposulfite injecté.

Les besoins en soufre de l'articulation et spécialement du cartilage, ne sont pas niables, *la carence soufrée des cartilages des rhumatisants chroniques n'est guère discutable*. Nous avons vu que, dans le cartilage, le soufre est contenu dans la chondrine à l'état d'acide chondroïtine sulfurique; il y est également contenu à l'état de soufre neutre et dans une proportion assez importante.

Le soufre neutre est infiniment plus abondant que le soufre oxydé. Ce soufre a son rôle dans l'équilibre nutritif et peut-être maintient-il même le gel de la substance fondamentale. En effet, l'acide chondroïtine sulfurique est une cause importante du PH du cartilage, qui est de 7,8 environ.

Le soufre aide, d'autre part, à la fixation du glycogène, qui se trouve, comme on sait, assez abondant dans les éléments cellulaires des capsules cartilagineuses. En stabilisant dans une certaine mesure ce glycogène, il règle sa transformation en produits hexo-phosphoriques qui sont une cause d'acidité et qui, par leur fragilité même, permettent des précipitations calciques ultérieures. *Il est remarquable de voir que le cartilage, au fur et à mesure qu'il vieillit, perd une partie de sa chondrine, et partant, de sa souplesse. Il perd en même temps de son soufre; chez le rhumatisant, la perte de soufre atteint quatre cinquièmes, en même temps que s'affirme un enrichissement au moins relatif en sels de chaux.*

La carence en soufre du cartilage des rhumatisants ainsi démontrée, autorise déjà l'emploi du soufre chez ces malades. *Le métabolisme soufré est, lui aussi, troublé dans le sang des rhumatisants.*

JUSTIFICATION DE LA MEDICATION SOUFREE

En regard des troubles du métabolisme soufré, on doit insister sur *l'appétence des tissus rhumatisants pour le soufre*. Nous trouvons dans cette appétence une indication de la thérapeutique soufrée. Il en est une autre, c'est la réaction produite par le soufre sur les tissus malades. Quelle que soit la nature du rhumatisme, cette réaction est constante et laisse à penser que l'on peut tirer bénéfice du soufre comme d'un quelconque agent irritatif.

D'autre part, on a démontré que le soufre en général est doué de propriétés anti-allergiques et anti-toxiques; en Italie, MONTAGNANI a pu démontrer par la voie clinique et expérimentale que le soufre colloïdal en doses minimales et prolongées longtemps, possède des propriétés anti-anaphylactiques, telles qu'elles peuvent annuler complètement toute marque de choc, soit du côté clinique, soit du côté humoral.

Les préparations du soufre permettent de combattre l'éventuelle composante allergique et aussi de ramener vers l'équilibre le binôme acido-basique des tissus et du milieu organique. Leur emploi permet de plus de se servir sans dommage des médicaments anti-arthritiques, tels que le salicylate et les préparations d'or.

D'autre part, nous avons relevé l'importance fondamentale que les corps sulfurés ont dans la constitution du cartilage de la synovie et des tendons qui sont tous des organes à structure mésenchymale.

Si l'on considère dans ce tissu sa qualité de posséder un vaste territoire réticulo-endothélial avec ses capacités granulo-pexiennes et, par conséquent, défensives immunitaires, en un sens, cellulaires et humorales, on comprend aisément comment les préparations du soufre peuvent expliquer des actions différentes suivant la forme d'administration et de dose; les petites doses répétées per os ou par voie parentérale, ou par voie cutanée, favoriseront la réparation éventuelle d'une carence de matière première constitutive des tissus. Des doses plus abondantes de soufre colloïdal ou en suspension huileuse agiront directement comme une réelle « granulo-thérapeutique », stimulant de préférence les réticules endothéliaux, dont les micelles seront engagées avec une fonction anti-infectieuse et immunitaire.

Enfin, CAMPANACCI a soutenu l'importance du soufre dans l'échange des hydrates de carbone, en démontrant les rapports chimiques, pharmacologiques et physio-pathologiques, entre le soufre et l'insuline, entre le soufre et le pancréas, et les antagonismes entre soufre et l'adrénaline.

Ce bref exposé des quelques éléments de physiopathologie articulaire de certaines propriétés fondamentales du soufre, de son métabolisme, de ses interférences en physiopathologie, démontrent que ce n'est pas l'empirisme seul, mais de solides arguments cliniques et expérimentaux, qui confirment la renommée séculaire de la thérapeutique soufrée des arthropathies.

Nous signalerons de plus que le soufre ne peut ni ne doit être un spécifique des arthropathies, mais qu'il peut être indiqué sur des données :

Etiologiques (infections focales, allergie, altération du métabolisme, intoxications endogène et exogène, carences, altérations endocrines, etc...).

Anatomopathologiques (le soufre doit son renom à sa capacité antalgique et, en certains cas même, antidéformante et antiankylosante).

LE SOUFRE DANS LE RHUMATISME CHRONIQUE

Les indications du soufre dans les arthropathies doivent être considérées surtout séparément, suivant la forme des préparations que l'on emploie et de la voie d'application et d'administration.

Nous rappellerons rapidement les différentes formes sous lesquelles le soufre a été administré successivement.

De tout temps, l'on a eu recours au soufre dans le traitement du rhumatisme. La médecine populaire attribuait au simple morceau de soufre placé dans le lit des perclus, des pouvoirs antalgiques et même curateurs. Quant aux cures thermales, elles constituent la première en date des thérapeutiques soufrées des rhumatismes. Les eaux d'Aix-les-Thermes, soufrées, sodiques et silicatées; d'Amélie, de Vernet-les-Bains, sulfurées sodiques; d'Aix-les-Bains, sulfurées bicarbonatées calciques; d'Uriage, chlorurées sodiques sulphydriquées, isotoniques, pouvant être injectées dans les veines; les boues sulfureuses de Saint-Amand; sont utilisées à peu près exclusivement en cures externes (sauf l'eau d'Uriage) : bains avec ou sans douche sous-marine, étuvage, massage sous l'eau, douche-massage d'Aix.

Mais c'est à Albert ROBIN que revient l'initiative de l'introduction de cette thérapeutique, à la suite de ses recherches avec C. MAILLARD. Il prescrivait le soufre colloïdal récemment découvert et très assimilable par voie digestive; puis on l'employa par voie intra-musculaire et endo-veineuse.

On utilisa également l'hyposulfite de soude, mais il n'a guère paru efficace, bien qu'analgésique, tant par voie veineuse que buccale.

D'autres, dont LERI, ont recommandé l'association de l'iode et du soufre, d'où l'emploi de l'huile iodurée soufrée, excellent médicament qui a pourtant deux inconvénients : la douleur qui fait redouter au malade la répétition des injections, la fièvre qui en limite l'emploi au malade résistant.

LOEPER et BORY, pour démontrer que le soufre agit par sa constitution même, et non par la fièvre qu'il provoque, ont cherché parmi les substances chimiques connues un produit assez riche en soufre et ne déclenchant pas de réactions thermiques. C'est ainsi qu'ils ont été amenés à expérimenter le Thiophène :

Il s'agit d'un produit sulfuré hétérocyclique à noyau pentagonal, que l'on extrait du goudron, caractérisé chimiquement par la formule C_4H_4S . C'est un produit soufré organique non oxydé, connu depuis longtemps, mais ce sont MM. LOEPER et R. LESOBRE qui

l'on introduit dans la thérapeutique des arthropathies chroniques, employant le thiophène pur dissout dans l'huile d'olive, soit par la bouche, en capsules kératinisées de 0 gr. 05; 0 gr. 10; soit par voie endo-musculaire, en ampoules de 2 cc. d'huile d'olive contenant 0 gr. 10 de produit. La dose conseillée est de 3 capsules par jour pendant 10 à 20 jours, ou d'une injection par jour pendant la même période de temps. Lorsque le rein et le foie sont indemnes de lésions, les médicaments ne présentent ni inconvénient ni toxicité.

D'après les premières impressions cliniques de LOEPER et LESOBRE, il semble qu'on puisse affirmer que la médication par le thiophène est analgésique, eutrophique et résolutive; supérieure à la médication avec l'huile iodurée et sulfurée.

Les auteurs le définissent ainsi : une arme efficace contre les manifestations rhumatismales.

Par voie expérimentale, LOEPER et LESOBRE ont remarqué une augmentation de la thiémie durant les traitements, surtout en ce qui concerne le soufre total, et ceci à une telle mesure que l'on peut en déduire que cette augmentation est due non seulement au soufre introduit avec le thiophène, mais bien plus à la mobilisation du soufre organique. Comme ils le font remarquer, cette préparation présente l'avantage de ne pas donner de phénomènes de choc; c'est pourquoi sa spécificité d'action est indiscutable.

Les thiophènes utilisés actuellement dans la thérapeutique ont réalisé à coup sûr un progrès indéniable sur le soufre chimique ordinaire et sur le soufre colloïdal. Sous la forme thiophénique, le soufre réalise la forme idéale du soufre organique; la raison de l'activité de ce soufre réside, en effet, dans sa parenté avec celle des soufres vitaux, cystine, cystéine, glutathion, qui se présentent eux aussi sous la forme non oxydée ou très incomplètement oxydée. Mais ces thiophènes sont synthétiques et non naturels; de plus, ils ne sont pas solubles dans l'eau, ce qui nuit à leur capacité d'assimilation et à leur activité thérapeutique.

D'autre part, les thiophènes ont des inconvénients : élimination fétide par les poumons, par les sueurs, par la peau; impossibilité d'absorption des doses par la bouche, sauf dans les capsules huileuses parfois fort indigestes. Les thiophènes sont difficiles à manier, et le soufre non oxydé qu'ils contiennent perd de sa valeur du fait qu'il est très loin du dosage naturel.

D'où les avantages du *méthyl propyl thiophène sulfonate de soude*. C'est un soufre naturel organique non oxydé, soluble dans l'eau.

Ce n'est ni du soufre minéral ni du soufre oxydé : c'est, comme le recommandent LOEPER et BORY, du soufre organique non oxydé, « tel qu'il est apporté par l'aliment soufré, sous forme de complexe soufré protéique ou glycosé ».

La source du soufre organique que présente le *méthyl propyl thiophène*, est le plancton fossile, extrait de certains calcaires bitumeux. La remise à jour par pyrogénéation du minerai de soufre ainsi condensé, a permis en quelque sorte de le revitaliser. Le soufre contenu dans ces huiles s'y trouve naturellement sous la forme thiophénique. Ce sont des distillations et des préparations successives qui permettent d'extraire de ces huiles nauséabondes et noires, d'abord obtenues par pyrogénéation, le méthylpropylthiophène sulfonate de soude, en solution aqueuse, dernier terme de ce travail chimico-biologique.

C'est ce corps soufré que nous avons choisi pour le traitement de plusieurs malades qui ont fait l'objet d'examens cliniques et d'examens de laboratoire et qui ont présenté une augmentation notable de la glutathionémie après ce traitement, qui a été suivi d'améliorations notables ou de guérisons.

Avant d'aborder les quelques observations de ces malades, nous dirons quelques mots sur le glutathion, son dosage et les renseignements précieux qu'il apporte au cours du traitement soufré.

LE GLUTATHION

En 1889, de REY PAILHADE étudie dans sa thèse un corps isolé de la levure de bière qu'il appelle Philothion. Ce corps avait la propriété de libérer de l'hydrogène sulfuré en présence de fleur de soufre.

HETER, en 1904, fit un rapprochement entre les propriétés réductrices des thiodérivés tels que la cystéine et les propriétés réductrices des tissus animaux.

En 1918, MEYERHOFF, étudiant les phénomènes respiratoires des cellules, est amené à conclure à l'existence d'un corps qu'il appelle « corps respiratoire ». Par précipitation à l'alcool, il l'isole et démontre la présence d'une fonction sulfhydryle.

Enfin, en 1921, HOPKINS isola de la levure de bière un composé sulfhydrylé, le glutathion. Après l'avoir cru un dipeptide, en 1929, HOPKINS démontrait qu'il s'agissait en réalité d'un tripeptide composé de trois monopectides : le glycocolle, l'acide glutamique et la cystéine. Il se présente sous deux formes, la forme disulfure G-S-S-G et la forme sulfhydryle G-SH. C'est cette dernière qui est surtout intéressante par son groupement SH.

Le glutathion constitue dans les conditions des échanges vitaux de la cellule un véritable système oxydo-réducteur jouant un rôle important dans le mécanisme de la respiration cellulaire.

Dans la pratique médicale, le dosage du glutathion paraît apporter des renseignements précieux pour compléter l'examen clinique. Il est possible de contrôler le traitement de toutes les carences soufrées par des dosages successifs du glutathion sanguin.

Le soufre, qui se trouve normalement dans le sérum à l'état de soufre neutre et oxydé, dans le sang total à l'état de glutathion, ne maintient guère ses proportions normales dans le sang des rhumatisants.

Le taux du glutathion sanguin paraît donc être un test biologique et thérapeutique; l'augmentation de la glutathionémie persiste d'ailleurs après le traitement soufré.

C'est ainsi que nous avons suivi le traitement d'un certain nombre de rhumatisants chroniques à la consultation Gilbert du Centre de l'Hôpital Broussais par le Méthyl Propyl Thiophène Sulfonate de Soude.

Le dosage du glutathion réduit chez ces différents malades a été pratiqué par les deux méthodes : celle de FABRE et THUNICLIFFE et celle de BINET et WELLER avant le traitement et après, dès que la

disparition des signes cliniques a pu faire affirmer la guérison ou tout au moins une amélioration notable.

Dans chacune de ces deux méthodes, le glutathion réduit est dosé dans le sang total, préalablement déféqué par l'acide trichloracétique au moyen d'une solution titrée d'iode.

Dans la méthode de FABRE et THUNICLIFFE le titrage par l'iode se fait directement dans le filtrat trichloracétique, en présence de nitroprussiate de soude en milieu ammoniacal, qui développe, avec le groupement S-H du glutathion réduit, une coloration violacée; cette coloration disparaît quand le groupement SH est oxydé.

La méthode de BINET et WELLER consiste à isoler d'abord quantitativement le glutathion réduit dans le filtrat trichloracétique au moyen du lactate de cadmium, qui donne à un PH déterminé un précipité contenant tout le glutathion. Ce précipité isolé est dissout dans une solution phosphorique, et le glutathion réduit est oxydé par une quantité déterminée et en excès d'une solution titrée d'iode; l'excès d'iode est dosé ensuite par une solution d'hyposulfite de soude.

La méthode de BINET et WELLER est plus spécifique que celle de FABRE et THUNICLIFFE isolant le glutathion, elle ne dose ni l'acide ascorbique ni l'ergothionéine. Aussi, comme nous l'avons constaté au cours de nos dosages, elle donne des chiffres légèrement inférieurs à ceux obtenus avec la méthode de FABRE et THUNICLIFFE. Malgré tout, les chiffres des deux méthodes sont comparables, et en les employant toutes les deux, nous avons eu, ainsi, un bon contrôle de nos résultats.

Nous résumons brièvement les observations des malades traités par le *Méthyl Propyl Thiophène Sulfonate de Soude* qui ont fait l'objet d'examens cliniques et d'examens de laboratoire, et qui ont tous présenté une augmentation notable de leur glutathionémie après le traitement, suivi d'une amélioration notable ou de guérison.

OBSERVATIONS

RHUMATISME CHRONIQUE DEFORMANT DU TYPE DEGENERATIF

Mme C... Denise, 63 ans.

Le début de la maladie remonte à dix ans. A ce moment, il y eut atteinte des deux genoux avec gonflement et douleur à la mobilisation. Varices traitées par phlébosclérose, ce qui amène une amélioration, mais des douleurs à type de crampe persistent dans les membres inférieurs avec léger degré de raideur à la marche.

Depuis deux mois la malade ressent à l'épaule droite des douleurs surtout nocturnes avec gonflement de l'articulation, mais sans température.

Examen :

Cœur : quelques extrasystoles, pas de souffles orificiels.

T-A : 13.8.

Poumons : rien d'anormal.

Réflexes : normaux.

Nodule de BOUCHARD et HÉBERDEN aux deux mains.

Limitation de l'abduction et de l'adduction de la cuisse sur le bassin.

L'examen ne révèle rien au niveau de l'épaule.

La radio montre : Grosse lombarthrie.

Rhumatisme sacro-iliaque gauche.

Début de coxarthrie droite.

Traitement : Un traitement iodé par voie parentérale n'apporte aucune amélioration.

L'infiltration de l'épaule avec la novocaïne, pas de résultat.

L'histamine améliore les douleurs de l'épaule.

Le 20 juillet 1942 : dosage du glutathion sanguin avant institution d'un traitement par le Méthyl-Propyl-Thiophène Sulfonate de Soude :

G-SH BINET et WELLER 0,089.

Après quinze injections intramusculaires de cette médication soufrée à raison de trois injections par semaine, suivies de vingt jours du même produit *per os* à la dose de deux fois XL gouttes par jour avant les deux principaux repas, il y a une très nette amélioration de la marche qui est plus facile, plus souple, les mouvements d'ad. et d'abduction sont moins limités.

Le dosage du glutathion sanguin après ce traitement donne les chiffres suivants : G-SH BINET et WELLER 0,173 et FABRE et THUNICLIFFE 0,181.

La malade est revue le 25 janvier 1943 en bon état, elle ne se plaint que de quelques fourmillements dans la main droite.

En résumé, il s'agit d'un rhumatisme chronique dégénératif dont l'examen clinique et radiologique révèle des lésions de lombarthrie, de rhumatisme sacro-iliaque gauche et d'un début de coxarthrie droite qui a été nettement amélioré par la médication soufrée. Parallèlement à cette amélioration clinique, nous avons constaté une augmentation notable de la glutathionémie.

RHUMATISME CHRONIQUE DEFORMANT DU TYPE DEGENERATIF

Mme St... A., 57 ans.

La malade vient consulter le 24 juin 1942. Son mal a débuté, il y a deux ans, par l'atteinte successive des deux genoux avec œdème, sans température. La marche est restée possible. Le tout regresse spontanément en six mois, mais seules persistent des douleurs à la flexion et des craquements qui se sont exagérés récemment. Depuis trois mois, la malade souffre constamment, ses phénomènes douloureux étant exacerbés lors de la marche et de la fatigue.

A l'examen, on trouve des :

Poumons normaux;

Un cœur normal;

La TA 15-10.

Les genoux sont d'apparence normaux. Il y a une légère douleur à la pression des tubérosités internes.

Pas de choc rotulien.

Les réflexes sont normaux.

La flexion et l'extension de la jambe sur la cuisse sont possibles, indolores, mais elles provoquent de gros craquements.

Il n'y a pas de mouvements anormaux au niveau de l'articulation.

Mais on trouve des signes évidents de coxarthrie bilatérale prédominant surtout à gauche.

La radio montre des lésions de rhumatisme vertébral ostéophytique, de rhumatisme chronique sacro-iliaque.

La hanche droite semble normale, la gauche présente une très discrète déformation de la tête fémorale.

Dans les antécédents, on note des troubles dyspeptiques à type hyperchlorhydrique depuis cinq ans.

Traitement : La radiothérapie améliore légèrement la malade.

L'histamine en intra-musculaires est mal tolérée : choc à la première injection de 0 gr. 001.

On décide de soumettre la malade au traitement soufré par le Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude. Après le dosage du glutathion réduit sanguin qui est de 0,114 par la méthode de BINET et WELLER, la malade reçoit six injections intra-veineuses de 10 cc. et six autres intra-musculaires de 5 cc., suivies pendant le mois d'août de deux fois XL gouttes par jour du même produit *per os*.

Après ce traitement, le glutathion sanguin est monté à 0,251 et s'accompagne d'une amélioration très nette de l'état de la malade dont les douleurs ont complètement disparu.

Il s'agit ici d'un rhumatisme chronique déformant du type dégénératif, forme vertébrale ostéophytique associée à un rhumatisme sacro-iliaque. Le traitement soufré a amené une amélioration très nette et conjointement une élévation du taux de la glutathionémie.

PERIARTHRITE SCAPULO-HUMERALE

M. R., L., 45 ans.

Le mal est apparu progressivement depuis six mois, il est caractérisé par une douleur dans le moignon de l'épaule droite, par une diminu-

tion de l'amplitude des mouvements et une sensation persistante de pesanteur dans le bras.

A l'examen général, rien de particulier :

Poumons normaux;

Cœur normal;

T-A : 14-9.

Réflexes normaux.

A l'examen local :

Limitation douloureuse des mouvements normaux de l'épaule droite portant sur l'abduction, l'ante et retropulsion et surtout sur la rotation externe.

Antécédents : Ethylisme avoué.

Traitement :

1. La radiothérapie reste sans résultat.

2. Les infiltrations à la novocaïne se révèlent inopérantes.

3. Le Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude est administré en injections intraveineuses, douze injections en tout, à raison de trois par semaine. Ce traitement amène une grosse amélioration tant fonctionnelle que physique. Tous les mouvements sont possibles, indolores et d'amplitude normale, sauf la rétropulsion qui reste encore un peu limitée.

Les dosages successifs de la glutathionémie ont donné les résultats suivants :

Avant le traitement : 0,053 BINET et WELLER.

Après le traitement : 0,088 BINET et WELLER.

0,095 FABRE et THUNICLIFFE.

En présence de ce résultat, nous préconisons une nouvelle série de douze injections intra-veineuses du même produit que le malade doit se faire faire dans une consultation de son quartier. Nous ne l'avons malheureusement pas encore revu depuis.

En résumé : Périarthrite scapulo-numérale où la radiothérapie et les infiltrations à la novocaïne n'ont donné aucune amélioration où, par contre, la médication soufrée sous forme de Méthyl-Propyl-Thiophène nous a donné un succès indiscutable. Ici aussi il y eut une augmentation de la glutathionémie à la fin du traitement.

RHUMATISME CHRONIQUE DEFORMANT DU TYPE DEGENERATIF

Mme C... M., 61 ans.

Malade ayant présenté depuis de nombreuses années des algies au niveau des diverses articulations : médiotarsienne, genou, épaule. Se plaint actuellement de douleurs dans les deux mains.

Antécédents : A été opéré, il y a deux ans, pour lithiase biliaire.

A présenté de petits accidents d'hypertension : brouillards, crampes, etc.

Examen général :

Poumons : normaux.

Cœur : clangor aortique.

T-A : 17-8.

Réflexes : normaux.

Examen local : Les mains sont rouges violacées, froides, les doigts amaigris, la peau luisante, présence de nodule de BOUCHARD et HÉBERDEN. Les mouvements des doigts sont difficiles et douloureux.

Examens de laboratoire :

Sédimentation globulaire	1 h.	6 mm 5
	2 h.	15 mm
	24 h.	72 mm

Numération globulaire : 4.000.000

Leucopénie : 3.000

Traitement : Après dix injections intra-musculaires de Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude, nous notons une grosse amélioration, la malade pouvant se servir de ses mains et de ses doigts pour les travaux manuels.

Glutathionémie avant le traitement :

G-SH 0,115 BINET et WELLER

0,129 FABRE et THUNICLIFFE

Après le traitement :

G-SH 0,252 BINET et WELLER

0,255 FABRE et THUNICLIFFE

La malade continue un traitement d'entretien par voie buccale : deux fois XXX gouttes par jour pendant vingt jours par mois.

Résumé : Rhumatisme chronique déformant du type dégénératif, forme polyarticulaire avec localisation prédominant surtout aux deux mains. Le traitement soufré a donné une grosse amélioration portant sur l'élément douleur et sur la motilité des doigts qui est redevenue possible et normale.

Augmentation concomitante du glutathion sanguin.

SEQUELLES DOULOUREUSES D'ARTHRITE DE L'ÉPAULE

M. W... G., 53 ans.

Malade dont les premières manifestations rhumatismales remontent à 1938. A ce moment il y a eu une sciatique qui a été soignée par le lipiodol, les RX, la haute fréquence; puis il a fait du rhumatisme sacro-iliaque traité par la radiothérapie, l'ionisation et le salicylate.

Il y a trois mois, il a présenté de l'arthrite de l'épaule droite avec limitation douloureuse des mouvements, spécialement de l'abduction. Des infiltrations à la novocaïne ont été pratiquées sans résultats.

A l'examen, signes évidents d'arthrite de l'épaule droite.

Les poumons : respiration rude.

Le cœur : normal.

La T.A. : 14-8.

Les réflexes : normaux.

Antécédents : Rien d'autre à signaler.

Traitement : Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude en injections intraveineuses. Au bout de 12 injections, à raison d'une tous les

deux jours, on note une amélioration légère, les mouvements sont plus amples, moins douloureux. Un traitement per os à la dose journalière de deux fois trente gouttes, pendant trois mois, est prescrit à ce malade.

Glutathionémie avant le traitement :

G-SH : 0,110 BINET et WELLER.

0,113 FABRE et THUNICLIFFE.

Après le traitement :

G-SH : 0,192 B-W.

0,193 F.T.

En résumé, nous avons affaire à une arthrite douloureuse de l'épaule où des infiltrations ont été pratiquées sans résultats.

Ici, la médication soufrée ne nous a donné qu'une amélioration légère. La glutathionémie a été augmentée par le traitement. Nous n'avons pas revu ce malade après la cure de Méthyl-Propyl-Thiophène Sulfonate de Soude ordonnée par voie buccale.

RHUMATISME OSTEOPHYTIQUE CERVICAL

Mme An... S., 69 ans.

Depuis trois mois, la malade présente des troubles sensitivo- et vasomoteurs au niveau des deux bras, surtout à droite : perte de la sensibilité de l'index droit, fourmillements, sensation de froid. Diminution de la force musculaire de la main droite.

Aucune douleur articulaire.

De plus la malade souffre des deux genoux avec de gros craquements à la mobilisation.

Examen : L'examen général ne révèle rien de particulier.

Les poumons sont normaux.

Le cœur est normal.

La tension est de 18-11.

Localement, les deux mains sont violacées, froides, la force musculaire est diminuée à la main droite.

Les réflexes sont faibles.

Au niveau des phalanges, il y a des nodules de BOUCHARD et HERDEN.

La radio du rachis cervico-dorsal montre la présence de becs sur l'interligne C6, C7.

Examens de laboratoire :

Vernes Resorcine = 1.

Sédimentation globulaire subnormale :

1 h. — 19 mm.

2 h. — 41 mm.

24 h. — 90 mm.

Traitement :

1° Radiothérapie sur la nuque.

2° Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude (12 injections intra-veineuses à raison de trois par semaine, suivies de 15 jours gouttes du même produit, LX gouttes par jour en deux prises).

Après ce traitement la malade est très nettement améliorée, les mains ont repris une coloration normale, la paresthésie a disparu, la force musculaire a augmenté.

Les dosages de la glutathionémie nous donne :

Avant le traitement :

G-SH : 0,162 B-W.

0,183 F-T.

Après le traitement :

G-SH : 0,172 B-W.

0,185 F-T.

Résumé : Cas de rhumatisme ostéophytique cervical avec troubles vaso-moteur et diminution de la force musculaire surtout localisée au membre supérieur droit et spécialement à la main droite.

Le traitement par le Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude a donné une très nette amélioration et en même temps une augmentation de la glutathionémie.

PERIARTHRITE SCAPULO-HUMERALE

M. Ru... M., 47 ans.

La maladie a débuté il y a six mois par une gêne progressive des mouvements du membre supérieur gauche.

A l'examen : Périarthrite scapulo-humérale évidente avec perte complète de l'abduction.

Les autres articulations sont normales et le reste de l'examen général est négatif. Etat général excellent.

Cœur et poumon normaux.

La radiographie de l'épaule gauche est absolument normale.

Traitement : Des infiltrations anesthésiques à la novocaïne restent sans aucun résultat.

Une série de 12 injections intra-veineuses de Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude, trois injections par semaine, amène la guérison. Restitutio ad integrum. Tous les mouvements sont possibles, indolores et d'amplitude normale.

Dosage de la glutathionémie avant et après le traitement :

Avant le traitement :

G-SH : 0,320 B-W.

00,353 F-T.

Après le traitement :

G-SH : 0,310 B-W.

0,315 F-T.

Nous nous trouvons ici devant un cas typique de périarthrite scapulo-humérale. Les infiltrations à la novocaïne ont été inefficaces. Le traitement par le Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude a, par contre, donné un plein succès.

Ici la glutathionémie, qui était déjà très élevée avant le traitement, n'a pas été augmentée, elle a même un peu baissé.

MALADIE DE CHARCOT (POLYARTHRITE CHRONIQUE PROGRESSIVE)

Mme R... M., 53 ans.

La malade a présenté depuis sa jeunesse plusieurs crises subaiguës : à 12 ans, crise douloureuse localisée au pied gauche avec gonflement ; à 17 ans, crise polyarticulaire frappant surtout les deux mains et les deux poignets.

Depuis lors, poussées arthralgiques vagues et fugaces localisées aux mains et poignets, aux deux genoux et aux deux pieds.

En juillet 1941 est survenu une crise plus violente avec cyanose et gonflement des extrémités. Les deux mains sont atteintes ainsi que l'épaule gauche, les genoux et les deux pieds ; les phénomènes prédominent à la main gauche. Il y a peu de déformation, pas d'adénopathie, ni de splénomégalie. Fébricule léger à 37°-37° 8.

Les examens de laboratoire donnent un Vernes résocine à 51, une sédimentation globulaire très accélérée :

1 h. — 54 mm.

2 h. — 84 mm.

24 h. — 121 mm.

Réaction de Wassermann négative.

Gonorréaction négative.

La chrysothérapie a donné de bons résultats.

Mais la malade fait une rechute en décembre 1941. La médication iodo-soufrée donne une amélioration très nette.

En novembre 1942, lorsque nous voyons la malade, celle-ci se plaint à nouveau de douleurs articulaires, mais la sédimentation globulaire étant très améliorée :

1 h. — 22 mm.

2 h. — 44 mm.

24 h. — 87 mm.

ainsi que le Vernes résocine qui est à 5, nous instituons un traitement par le Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude, 12 injections intra-veineuses, trois fois 10 cc. par semaine. L'amélioration est rapide et très nette, les douleurs articulaires ont complètement disparu. Nous soumettons alors la malade à un traitement d'entretien par les gouttes du même produit à raison de deux fois 30 gouttes par jour.

Les dosages du glutathion sanguin avant et après la série d'injections intra-veineuses donnent les chiffres suivants :

Avant le traitement :

G-SH : 0,234 B-W.

0,244 F-T.

Après le traitement :

G-SH : 0,260 B-W.

0,273 F-T.

En résumé : Maladie rhumatismale de Charcot (polyarthrite chronique progressive) ayant donné des manifestations à type de crises subaiguës depuis l'âge de 12 ans. Après plusieurs poussées arthralgiques plus ou moins intenses où la chrysothérapie et la médication iodo-soufrée donnèrent de bons résultats, nous voyons la malade souffrant à nouveau de ses articulations.

Mais la réaction de Vernes et la vitesse de sédimentation globulaire étant très améliorées il semble que la maladie soit en dehors des poussées subaiguës. Nous institutons alors un traitement par le Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude qui amène rapidement une amélioration très nette avec disparition complète des phénomènes algiques.

Parallèlement à cette amélioration nous notons une augmentation du taux de la glutathionémie.

DOSAGES DU GLUTATHION SANGUIN AVANT ET APRES LE TRAITEMENT PAR LE METHYL PROPYL THIOPHENE

Nous reproduisons ci-dessous le tableau des dosages du glutathion réduit sanguin effectués avant et après le traitement des malades par le Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude.

Les deux méthodes, celle de Binet et Weller et celle de Fabre et Thunicliffe ont été employées, ce qui nous a permis d'avoir un bon contrôle de nos résultats.

Dosages du Glutathion

MALADE	AVANT	APRÈS	TRAITEMENT
Mme C..., D. Rhum. chron. déf. du type dégénératif.	G-SH B-W 0,089	G-SH F-T 0,181 B-W 0,173	15 I-M 3 p. sem. + LXXX g. pj. pend. 20 jours.
Mme S..., A. Rhum. chron. déf. du type dégénératif.	G-SH B-W 0,114	G-SH B-W 0,251	6 I-M + 6 I-V + LXXX g. pj. pend. 30 jours.
M. R..., L. Périarthrite scapulo-hu- mérale.	G-SH B-W 0,053	G-SH F-T 0,095 B-W 0,088	12 I-V 3 p. sem.
Mme C..., M. Rhum. chron. déform. du type dégénératif.	G-SH F-T 0,129 B-W 0,115	G-SH F-T 0,255 B-W 0,252	10 I-M 3 p. sem. + LX g. pj.
M. W..., G. Séquelle d'arthrite de l'épaule.	G-SH F-T 0,113 B-W 0,110	G-SH F-T 0,193 B-W 0,192	12 I-V + LX g. pj.
Mme A..., S. Rhumatisme ostéophyti- que cerv.	G-SH F-T 0,183 B-W 0,162	G-SH F-T 0,185 B-W 0,172	12 I-V 3 p. sem. + LX g. pj. pend. 15 j.
M. R..., M. Périarthrite scapulo-hu- mérale.	G-SH F-T 0,353 B-W 0,320	G-SH F-T 0,315 B-W 0,310	12 I-V 3 p. sem.
Mme R..., M. Maladie de Charcot.	G-SH F-T 0,244 B-W 0,234	G-SH F-T 0,273 B-W 0,260	12 I-V 3 p. sem.

En consultant ce tableau, nous voyons que dans la majorité des cas les chiffres trouvés avant le traitement sont inférieurs au taux moyen normal et que, fait très important, ce taux a été nettement augmenté par le traitement, ce qui prouve le caractère très assimilable du médicament employé : Thiophène hydrosoluble.

CONCLUSIONS

Dans ce bref mémoire, nous avons rappelé l'importance que joue le soufre chez les rhumatisants chroniques. On ne peut guère nier que chez ceux-ci le métabolisme du soufre soit troublé. Les variations témoignent surtout d'une insuffisance de glutathion.

Devant ces troubles du métabolisme du soufre et devant l'appétence de l'organisme des rhumatisants chroniques pour le soufre qui, à eux seuls, justifient déjà le traitement soufré, il nous a paru utile de soumettre plusieurs de ces malades à une médication soufrée.

Les travaux de M. le professeur LOEPER et du Dr. Louis BORY ont guidé notre choix vers le soufre thiophénique et en particulier vers un dérivé hydrosoluble de ce corps : le Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude. Nous l'avons administré par voies intraveineuse ou intramusculaire conjointement ou non à la voie buccale.

Ce corps soufré a été toujours parfaitement toléré tant en injections intramusculaires qui se sont révélées indolores, qu'en intraveineuses sans choc, sans réaction thermique.

La preuve du caractère assimilable de cette médication nous a été fournie par les dosages successifs du glutathion réduit sanguin et l'augmentation notable de celui-ci après traitement.

Les recherches de cette glutathionémie ont, en outre, mis en évidence une carence soufrée certaine dans nos différents cas de rhumatismes chroniques, chez qui les chiffres trouvés avant le traitement étaient sensiblement inférieurs à la normale.

Le Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude nous a donné des résultats souvent remarquables et indéniables et, parallèlement à ces améliorations cliniques, nous avons vu augmenter le taux du glutathion réduit sanguin dans des proportions variant de 10 à 137 mg.

Loin de nous l'idée de discuter les multiples thérapeutiques du rhumatisme chronique.

Mais les troubles du métabolisme soufré trouvés par les examens de laboratoire, d'une part, et les résultats biologiques et cliniques indiscutables obtenus par le traitement soufré d'autre part, nous semblent justifier suffisamment celui-ci.

La nécessité du choix d'un corps soufré de caractère assimilable comme le Méthyl-Propyl-Thiophène-Sulfonate de Soude nous paraît clairement démontrée.

BIBLIOGRAPHIE

- BINET. — Rôle du soufre dans la vie des tissus. — IV^e Conférence internationale de Thérapeut., 12 oct. 1938. (*Bull. de la Soc. de Thérapeut.*, 1938, N° 7, p. 128).
- BINET, PÉREL. — Preuve du pouvoir anti-toxique du glutathion. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIX, p. 447, 1938).
- BINET, WELLER et GOUDARD. — Foie et glutathion. (*Presse Médicale*, 18 sept., 1937).
- BINET, WELLER et JAULMES. — Pouvoir antitoxique du glutathion. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1937, 204, p. 1513).
- BORY. — Le soufre et la nutrition. (*Presse Médicale*, mars 1934).
— La chimiothérapie du soufre. (*Progrès Médical*, 26 mars 1938).
— Trente ans d'études sur la chimiothérapie soufrée. (*Médecine Internationale*, N° 10, oct. 1937).
— Les dérivés du Thiophène. (*Comm. Acad. Méd.*, séance du 7 mai 1940).
- BORY et MESANGUY. — Communication à la Société de Thérapeutique du 8 décembre 1937).
- CAMPANACCI. — Le soufre dans les arthropathies. (*Bull. Soc. Thérap.*, 37^e année, N° 7, p. 135. — Séance solennelle de la Société de Thérapeutique).
- COSTE. — Traitement du rhumatisme chronique des jointures. (*La Pratique Médicale*, G. DOIN, 1933).
- DEBRAY Maurice. — Le soufre dans le traitement des rhumatismes. Les Grandes Thérapeutiques, juin 1934. (*Thérapeutique sulfurée*, E. Robert LANG).
- DEBRAY Maurice. — Les rhumatismes chroniques et leur traitement par le soufre. (*La Médecine Internat.*, N° 12, déc. 1934).
- DEDET^N J. — Le soufre dans la thérapeutique des rhumatismes. (*Le Courrier Médical*, N° 23, 6 juin 1937).
- DEFLANDRE. — Acad. des Sciences, 20 juillet 1939.
- DELETANG. — Le glutathion, son importance physiologique. (*La Pharmacie Française*, août, sept., oct. 1935).
- FLURIN H. — Le métabolisme du soufre. (*Progrès Médical*, 6 oct. 1926).
- GOSSET et BINET. — L'accroissement de la teneur du foie en glutathion par la médication soufrée. (*C.R. Acad. des Sciences*, 1937, t. CCIV, p. 206).
- KOUCHNER G. — Le rôle biologique de l'hyposulfite de soude. (*Thèse de Paris*, 1939).
- HAZARD. — Les ressources actuelles de la médication soufrée. (*Médecine Internat.*, N° 7, juillet 1934).
- KUHN Richard. — Die Schwefelbehandlung in der inneren Medizin. (F. ENKE, Stuttgart, 1941).
- LE CALVÉ J. — Considérations sur les rhumatismes et leur traitement par le soufre, etc. (*Presse Médicale*, N° 45, 6 oct. 1937).

- LÆPER M. — Le soufre dans les rhumatismes chroniques. (*Schweiz. Méd. Wochenschr.*, 8 déc. 1934).
 — L'exploration de la fonction soufrée du foie. (*La Revue du Foie*, N° 2, juillet-décembre 1942).
- LÆPER et BORY. — Les indications primordiales des thérapeutiques soufrées. (*Science Médicale Pratique*, déc. 1931).
 — Le soufre en biologie et en thérapeutique. (G. DOIN, 1932).
- LÆPER et FLURIN H. — Le métabolisme du soufre. (*Nutrition*, 1937, VII, N° 3, p. 158).
- LÆPER et LESOBRE. — Le soufre et le thiophène dans le traitement des rhumatismes chroniques. (*Nutrition* 1937, tome VII, et *Bull. de la Soc. de Thérapeutique*, N° 10, 8 déc. 1937, pp. 238-8245).
 — Modification du soufre et du glutathion chez les malades traités par le thiophène. (*Bull. Soc. Thér.*, 8 juin 1938).
 — Le thiophène dans le traitement des rhumatismes chroniques. (*Paris-Médical*, N° 49, 3 déc. 1938, pp. 420-423).
- LÆPER, LESURE et TONNET. — Le métabolisme soufré dans les processus articulaires chroniques. (*Progrès Médical*, 9 juin 1934).
- LÆPER, MAHOUDEAU et MICHAUX. — Le traitement du rhumatisme chronique par l'huile soufrée (*Progrès Médical*, 9 juin 1934).
- LÆPER, MAHOUDEAU et TONNET. — Le métabolisme dans le Rhumatisme généralisé chronique progressif. — Rapport à la Conférence Scientifique Internationale du Rhumatisme Chronique progressif généralisé, Aix-les-Bains, 1934.
- LOEPER, J. VERNE, R. HAZARD, L. BINET, H. GOUGERET, P. AMEUILLE. — Le soufre (Masson et Cie, 1943).
- LOWENSTEIN et WASSERBRENNER. — Traitement du rhumatisme articulaire chronique par l'huile soufrée. (*Wiener Klin. Wochenschr.*, 18 oct. 1935).
- MAHOUDEAU et J. TONNET. — L'action thérapeutique des injections d'huile soufrée dans le rhumatisme chronique progressif généralisé. (*Le Journ. Méd. Franç.*, n° 8, janv. 1934).
- DE REY PAILHADE. — Le rôle du soufre dans la vie animale et le Philothion. Application thérapeutique. (*Union Pharmaceutique*, fév. 1930, p. 40).
- ROBIN et MAILLARD. — La nutrition sulfurée dans la thérapeutique. Traitement du rhumatisme chronique par le soufre colloïdal (*Journal des praticiens*, nov. 1913).
- SALT et NELLIGAN. — Le métabolisme du soufre dans le rhumatisme progressif généralisé. (Compte-rendu de la Conférence du Rhumatisme, Aix-les-Bains, 1934).
- STÉVENIN et GINSBOURG. — Le glutathion dans la pratique médicale (*Médecine Internationale*, n° 3, mars 1938).
- WEILL M.-P. — Traitement des rhumatismes chroniques (Soc. de Thérap., oct. 1927).
- WEISSENBACH et FRANÇON. — Causes et traitements des rhumatismes chroniques (G. Doin, 1928).
- WEISSENBACH et FRANÇON. — Les médications arsénical, phosphorée et soufrée dans le traitement des rhumatismes chroniques. (*L'Hôpital*, février 1929, n° 232, p. 89).
 — Quelques réflexions sur le mode d'action des composés sulfurés dans le rhumatisme chronique (*Concours médical*, n° 20, 16 mai 1937).

TABLE DES MATIERES

Définition du rhumatisme chronique	9
Historique et classification	9
Types cliniques	12
Troubles du métabolisme du soufre dans la maladie rhumatismale.	13
Justification de la médication soufrée	17
Le soufre dans le rhumatisme chronique.....	19
Le glutathion	22
Observations	24
Dosages du glutathion avant et après le traitement par le Méthyl- Propyl-Thiophène-Sulfonate de soude	32
Conclusions.	33
Bibliographie.	34

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
GILBERT GIDEL

Le Doyen
BAUDOUIN

Le Professeur
LOEPER

